

1/7/2

002271477

WPI Acc No: 1979-70687B/197939

Protective materials for wounds - comprises a fibre block,
film or sponge contg. thrombin

Patent Assignee: UNITIKA LTD (NIRA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|------|----------|
| JP 54104687 | A | 19790817 | | | | 197939 B |

Priority Applications (No Type Date): JP 7810655 A 19780201

Abstract (Basic): JP 54104687 A

The material comprises a fibre block, film or sponge in which thrombin is coupled or attached to the structure. The material facilitates the pptn. of fibrin at the wound for a prolonged period of time.

In an example a taffeta of PET is dipped in a mixt. of 10% aq. polyethylene imine soln. and 5 pts. methanol and left at room temp. for 30 mins. A methanol soln. of 5 wt.% dicycloexylcarbodiimide of 2 pts. polyethylene imine is added to the mixt. and left at room temp. for 2 hrs. The taffeta is washed in methanol and dried. The taffeta, after polyethylene imine pressing, is dipped in acetone soln. contg. 4 wt.% methylvinylether maleic anhydride copolymer and left at room temp. for 2 hrs. The taffeta is then dipped in a physiological saline soln. (human thrombin 500 unit/ml) and left at 4 degree C for 24 hrs. Over the taffeta with stabilised thrombin, a fibrogen soln. (human fibrinogen 1 wt.%) is coated and left at 37 degrees C for 10 mins.

Derwent Class: A96; D22; P34

International Patent Class (Additional): A61L-015/03

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

© 2005 Dialog, a Thomson business

BEST AVAILABLE COPY

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

⑫公開特許公報 (A)

昭54—104687

⑪Int. Cl.²
A 61 L 15/03

識別記号 ⑫日本分類
94 A 6

庁内整理番号 ⑬公開 昭和54年(1979)8月17日
6617—4C

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭新規な創傷部保護材料

⑯発明者 高木邦彦

京都市伏見区醍醐上ノ山町21—
3

⑰特 願 昭53—10655

⑱出 願 昭53(1978)2月1日

同 藪下安紀

⑲発明者 杉立彰夫

宇治市菟道門ノ前26—1

神戸市東灘区魚崎北町4—15—
4

⑳出 願 人 ユニチカ株式会社

尼崎市東本町1丁目50番地

明 細 書

1. 発明の名称

新規な創傷部保護材料

2. 特許請求の範囲

(1) 繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造物からなる創傷部保護材料において、該構造物にトロンビンが結合させてあるかあるいは吸着させてあることを特徴とする長期間有効に創傷部におけるフィブリンの析出を促進しうる創傷部保護材料。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、切傷、擦傷等の傷口、火傷による創面、手術創面、体表面に生じた潰瘍、技術窩などの創傷部の保護に用いられる創傷部保護材料に関し、さらにくわしくは長期間有効に創傷部におけるフィブリンの析出を促進しうる新規な創傷部保護材料に関する。

切傷、擦傷などの傷口、手術創面、技術窩などの創傷部の正常な治癒には、創傷部に形成されるフィブリン網が重要な役割をはたす。しかし、創

傷部の凝固活性が低下している場合は、その治癒が著しく遅れることがある。従来、創傷面と接触する種々の形態の材料が開発されてきているにもかかわらず、長期間有効に創傷部におけるフィブリンの析出を促進しうる創傷部保護材料は知られていない。

本発明者らは、この点に鑑み、長期間有効に創傷面におけるフィブリンの析出を促進しうる創傷部保護材料を開発すべく鋭意研究した結果、本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造物からなる創傷部保護材料において、該構造物にトロンビンが結合させてあるかあるいは吸着させてあることを特徴とする長期間有効に創傷部におけるフィブリンの析出を促進しうる創傷部保護材料である。

本発明における創傷部保護材料とは、綿、紙、不織布、織物、膜物などの繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造物からなる公知の保護材料をいう。それらの構造物を構成する第

材としては、たとえば木綿、麻、パルプなどのセルロース、ビスコース法、銅アンモニア法により得られる再生セルロース、セルロースアセテートなどのセルロース誘導体、絹、コラーゲン、カゼイン、ゼラチンなどの蛋白質、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタン、ポリアクリロニトリル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸エステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、シリコーン、ポリビニルアルコールなどの合成高分子があげられる。

本発明におけるトロンピンはフィブリノーゲンをフィブリンに転化することができる蛋白分解酵素である。トロンピンは、人、牛、豚などの血液より分離されるが、人の創傷部に適用する場合に人トロンピンを用いるのが好ましい。

トロンピンは、種々の方法で繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造物に結合させるかあるいは吸着させることができる。構造物がカルボキシル基、アミノ基、クロロホルミル基、クロロトリアジニル基、アジド基、シアゾニ

ウム塩の基、エポキシ基、ホルミル基、酸無水物基、プロモアセチル基、イソシアネート基、イミノカーボネート基などの共有結合を形成しうる反応性官能基、あるいはアミノ基、アンモニウム基、カルボキシル基、カルボキシレート基、スルホキシル基、スルホネート基、ホスホニウム基、スルホニウム基などのイオン交換基を有する場合は、トロンピンを含む溶液にて構造物を処理することにより、トロンピンを構造物に共有結合させるかあるいはイオン結合させることができる。また、構造物が共有結合を形成しうる官能基およびイオン交換基を有しない場合は、予め構造物にそれらの基を高分子反応により導入した後、トロンピンをその構造物に結合させることができる。

種々の構造物にトロンピンを結合させる例を以下に列記する。

(1) 絹、コラーゲン、カゼイン、ゼラチンなどの蛋白質は、共有結合を形成しうる官能基でもあり、かつイオン交換基でもあるアミノ基およびカルボキシル基を有するもので、蛋白質を素材とする構

造物の場合には前処理をしなくてもトロンピンを共有結合させるかあるいはイオン結合させることができる。共有結合させる場合は、ジシクロヘキシルカーボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリノエチル)-カーボジイミド、メト-ポートルエンスルホネートなどの脱水縮合剤を用いるのが好ましい。

さらに蛋白質を素材とした構造物をジアルデヒドでんぶん無水マレイン酸共重合体などと反応させることによりホルミル基、酸無水物基などを導入し、しかるのちトロンピンを共有結合させることができる。

(2) 木綿、再生セルロース、セルロースアセテートなどのセルロースあるいはセルロース誘導体あるいはポリビニルアルコールを素材とする構造物の場合は、それらの構造物をグルタルアルデヒド、ジアルデヒドでんぶんなどのポリアルデヒドにより処理して構造物にホルミル基を導入し、しかるのちホルミル基が導入された構造物をトロンピンにより処理することによりトロンピンを共有結合

させることができる。ポリアルデヒドの代わりにブロムシアニンによりイミノカーボネート基、プロモアセチル基、無水マレイン酸共重合体などのポリ無水マレイン酸により酸無水物基、トルエンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネートなどのポリイソシアネートによりイソシアネート基、エチレングリコール、テトラメチレングリコール、グリセリンなどのポリグリゾル誘導体などによりエポキシ基、塩化シアヌルによりクロロトリアジニル基を構造物に導入することができるので、これらの共有結合を形成しうる官能基を用いてトロンピンを結合させることもできる。ホルミル基、イミノカーボネート基、プロモアセチル基、酸無水物基、イソシアネート基、エポキシ基、クロロトリアジニル基が導入された構造物はポリエチレンジイミンなどのポリアミンにより処理することによりアミノ化され、グリシンなどのアミノカルボン酸により処理することによりカルボキシル化される。このようにしてイオン交換基であるアミノ基、カルボキシル基が導入された構造物に

は、トロンビンをイオン結合させることができる。

(3) ポリアミドやポリエステルのように末端カルボキシル基を有する高分子物質を基材とする構造物の場合は、それらの構造物を脱水縮合剤存在下にポリエチレンイミンで処理し、引き置き無水マレイン酸共重合体で処理することにより構造物に酸無水物基が導入される。酸無水物基が導入された構造物はトロンビンにより処理することにより、トロンビンを共有結合させることができる。酸無水物基が導入された構造物を加水分解するとイオン交換基であるカルボキシル基が生成する。このようにしてカルボキシル基が導入された構造物にはトロンビンをイオン結合させることができる。

また、本発明の創傷部保護材料を製造する際には、次のようにして繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造物にトロンビンを吸着させることもできる。すなわち、構造物を湿潤しうる溶媒にトロンビンを溶解し、この溶液により構造物进行处理することによりトロンビンを構造物に吸着させることができる。この場合、溶媒と

しては水あるいは、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサンなどのような水と混合しうる有機溶媒と水との混合物が用いられる。

また、本発明の創傷部保護材料を製造するには、上記のごとく繊維集合体、フィルム、スポンジなどの形状を有する構造物にトロンビンを結合させたりあるいは吸着させる方法のほか、まず構造物に加工する前の基材そのものにトロンビンを結合させるかあるいは吸着させ、しかるのちトロンビンが結合するかあるいは吸着した基材を構造物に加工して製造することもできる。たとえば、あらかじめ高分子物質にトロンビンを結合させるかあるいは吸着させたものを用いて綿、紙、不織布、織物、織物、フィルム、スポンジなどの構造物を得て本発明の創傷部保護材料を製造することができる。

本発明の創傷部保護材料の製造に際しては、トロンビンとともに、フィブリン網を一層強固にする作用を有する因子、カルシウムイオンなどを

構造物に結合させるかあるいは吸着させることができる。さらに本発明の創傷部保護材料の製造に際しては、必要に応じてトロンビンとともに殺菌剤、抗生物質、ホルモンなどの医薬品を構造物に結合させるかあるいは吸着させることができる。

本発明の創傷部保護材料は、切傷、擦傷等の傷口、火傷による創面、体表面に生じた潰瘍、抜歯窩などの創傷部の保護に用いられ、長期間有効に創傷部におけるフィブリンの析出を促進することができるので、治癒を著しく早めると同時に局所の痛みを和らげるという効果がある。また、創傷部保護材料の基材として、コラーゲン、ゼラチン、ポリグリコール酸などの吸収性物質を使用した場合は、目的を達した後、これを除去する必要がないのでとくに、吻合部など体内のフィブリン形成促進を要求される部位に好適に使用される。

本発明の創傷部保護材料は、エチレンオキサイドなどの気体殺菌剤を用いて容易に殺菌することができる。さらにX線、γ線、中性子、電子等の照射、加熱などの方法によっても殺菌することが

できる。

次に実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1

ポリエチレンテレフタレート製のタフタを10%ポリエチレンイミン水溶液とその5倍容量のメタノールとからなる混合液中に浸漬し、室温にて30分間放置した。次にポリエチレンイミンの2倍容量の5重量%ジシクロヘキシルカーボジイミドのメタノール溶液を添加し、さらに2時間、室温にて放置した。放置後のタフタをメタノールにて洗浄後、乾燥した。次にポリエチレンイミン処理を行つたタフタを4重量%のメチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体を含むアセトン溶液に入れ室温で2時間放置した後、アセトンで洗浄した。ついで洗浄後のタフタを乾燥後、トロンビンの生理食塩水溶液(人トロンビン500単位/μl)中に4℃で24時間放置した後、生理食塩水にて洗浄した。このようにして得られたトロンビンを固定化したタフタ上にフィブリンノーゲン水溶液(人フ

イブリンノーゲン、1.0 wt%) を塗布し 37℃ で 10 分間放置したところフィブリン膜が形成された。

実施例 2

ポリエチレンテレフタレート製のタフタの代わりにナイロン 6 製のタフタを用いて実施例 1 と同様にしてトロンビンを固定化した。トロンビンを固定化したタフタ上にフィブリンノーゲン水溶液（人フィブリンノーゲン、1.0 wt%）を塗布し 37℃ で 10 分間放置したところフィブリン膜が形成された。

実施例 3

実施例 1 と同様にしてポリエチレンテレフタレート綿にトロンビンを固定化した。トロンビンを固定化したポリエチレンテレフタレート綿にフィブリンノーゲン水溶液（人フィブリンノーゲン、1.0 wt%）を含浸せしめ、37℃ で 10 分間放置したところフィブリンが形成された。

実施例 4

ゼラチンスポンジを 4 重量% メチルビニルエーテル-無水マレイン酸のアセトン溶液に浸漬して、室温で 1 時間放置した後、アセトンにてよく洗浄

量%）を含浸せしめ、37℃ で 10 分間放置したところフィブリンが形成された。

実施例 6

Key らの方法 [O. Kay, E. M. Crook, Nature, 216 巻, 514 頁 (1967 年)] を参照して脱脂綿に塩化シアメルを反応させた。このようにしてクロロトリアジニル化した脱脂綿を 1 重量% グリシン水溶液と室温で 24 時間反応させることにより脱脂綿にカルボキシル基を導入した。カルボキシル基が導入された脱脂綿をトロンビンの生理食塩水溶液（人トロンビン、50 単位/ml）中に 4℃ で 24 時間放置した後、生理食塩水にて洗浄した。このようにして得られたトロンビンを結合した脱脂綿にフィブリンノーゲン水溶液（人フィブリンノーゲン 1.0 重量%）を含浸せしめ、37℃ で 10 分間放置したところフィブリンが形成された。

特許出願人 ユニチカ株式会社

特開昭54-104687(4)

した。洗浄したガーゼを乾燥し、トロンビンの生理食塩水溶液（人トロンビン、100 単位/ml）中に 4℃ で 24 時間放置した後、生理食塩水にて洗浄した。このようにして得られたトロンビンを結合したゼラチンスポンジにフィブリンノーゲン水溶液（人フィブリンノーゲン 1.0 重量%）を含浸せしめ、37℃ で 10 分間放置したところフィブリンが形成された。

実施例 5

Sharp らの方法 [A. K. Sharp, G. Kay, M. D. Lilly, Biotechnology and Bioengineering, 11 巻, 363 頁 (1969 年)] を参照して、外科用ガーゼを塩化シアメル、引続き N-(3-アミノプロピル)-ジエタノールアミンと反応させた後、トロンビン水溶液（500 単位/ml, 0.15 M NaCl/0.05 M リン酸緩衝液, pH 7.0 に溶解）に 25℃ で 10 分間浸漬した。さらに過剰の N-(3-アミノプロピル)-ジエタノールアミン水溶液を加えて残存している活性塩素を反応させた後、生理食塩水にて洗浄した。このようにして得られたトロンビンを結合した外科用ガーゼにフィブリンノーゲン水溶液（人フィブリンノーゲン 1.0 重

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.